

# プレグナン誘導体および関連アルカロイドの全合成に関する研究

|     |   |
|-----|---|
| 著者  | 寺沢 唯夫   |
| 号   | 34  |
| 発行年 | 1963  |
| URL | <a href="http://hdl.handle.net/10097/23131">http://hdl.handle.net/10097/23131</a> |

寺

沢

唯

夫

授 与 学 位

理 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日

昭 和 3 8 年 1 2 月 1 8 日

学 位 記 番 号

理 第 3 4 号

学位授与の根拠法規

学位規則第 5 条第 2 項

学 位 論 文 題 目

プレグナン誘導体および  
関連アルカロイドの  
全合成に関する研究

~~指 導 教 官~~ 東北大学教授

論 文 審 査 委 員 東北大学教授 野 副 鉄 男

東北大学教授 中 西 香 爾

東北大学教授 北 原 喜 男

## 論 文 目 次

第一章 緒 論 (従来のステロイド全合成研究の概要ならびに研究方針)

第二章 dl-5 $\alpha$ -プレグナン-3 $\beta$ -オール-20-オンの合成

第一節 合 成 方 針

第二節 6-メトキシ-1-テトラロンよりヒドロフェナントレン誘導体の合成

第三節 ヒドロフェナントレン誘導体より18-ノルプレグナン誘導体の合成  
(D環と側鎖の合成)

第四節 C<sub>13</sub>位への炭素置換基の導入 (18-核間メチル基の導入)

第三章 dl- $\Delta$  9(11), 16-5 $\beta$ -プレグナジエン-3 $\alpha$ -オール-20-オン 3-アセタートの合成

第一節 合 成 方 針

第二節 D-ホモ-18-ノルステロイドの合成

[I] ヒドロクリセン誘導体の接触還元反応

[II] ヒドロクリセン誘導体の Birch還元反応

第三節 C<sub>9</sub>~C<sub>11</sub> 位への二重結合の導入

[I] 19-ノルテストステロンを用いたモデル実験

[II]  $\Delta$  9(11)-D-ホモ-18-ノルステロイドの合成

第四節 C<sub>13</sub> 位への炭素置換基の導入 (18-核間メチル基の導入)

第五節 D環の減成と側鎖の合成

第四章 dl-ラチフォリンおよび dl-コネシンの合成

第一節 合 成 方 針

第二節 13 $\beta$ -シアノ-18-ノルプレグナン誘導体の水素化アルミニウムリチウムによる  
還元反応 (E環の合成)

第三節 5 $\alpha$ -3-ケトン系より $\Delta$  4-3-ケトン系への誘導 (dl-コネシンの合成)

第四節  $\Delta$  4-3-ケトン系より $\Delta$  5-3 $\beta$ -オール系への変換 (dl-ラチフォリンの合成)

第五章 結 論

## 論 文 内 容 要 旨

### 〔第一章〕緒 論

Woodward (1952) と Robinson (1953) が初めて成功して以来非芳香族系ステロイドに関する全合成研究も数多くなされ報告されてきたが、わが国でも既に永田ら (1960) によつて  $5\alpha$ - $\Delta^{16}$ -プレグナン- $3\beta$ -オール-20-オンに関するステロイド全合成法が確立された。従来の合成法は概して反応階程が長く立体選択性がわるく収率もひくい欠点があつた。この点永田らの合成法は共役附加を利用した核間位シアン化法を独自に開発しこれにより従来なし得なかつた18-核間炭素置換基の立体特異的な導入を極めて円滑に達成したことに最大の利点と特徴をもつていたが、やはり全階程を通じての収率および立体選択性の点でなお改善の余地をもち特にステロイドのD環系の組立に難点があつた。

茲で著者はこれら従来の全合成法を批判検討し更に欠陥の少ないよりすぐれたステロイド全合成法の確立をめざした結果  $5\alpha$ -プレグナン- $3\beta$ -オール-20-オンおよび $\Delta^{11}$ -16,  $5\beta$ -プレグナジエン- $3\alpha$ -オール-20-オンに関する二つの異なるプレグナン系ステロイドの新しい全合成に成功した。

またこれらの研究と相まつて新たにコネシンおよびラチフォリンに関するコナン系ステロイドアルカロイドの全合成法も併せて完成するに至つた。

### 〔第二章〕 $d\Delta^{11}$ - $5\alpha$ -プレグナン- $3\beta$ -オール-20-オンの合成

プレグナン系ステロイド骨格を従来の手法より更に一段と直接的且短段階でしかも立体特異的に構成することを主眼とした新合成法を考究した結果は6-メトキシ-1-テトラロンをB/C環骨格に利用せずA環系を縮環し、次いで相当する炭素鎖で直接的にD環系を成環し18-ノルプレグナン系ステロイドに導き最後に核間位シアン化法を適用して18-核間メチル基を導入する方法でその目的を達成した。

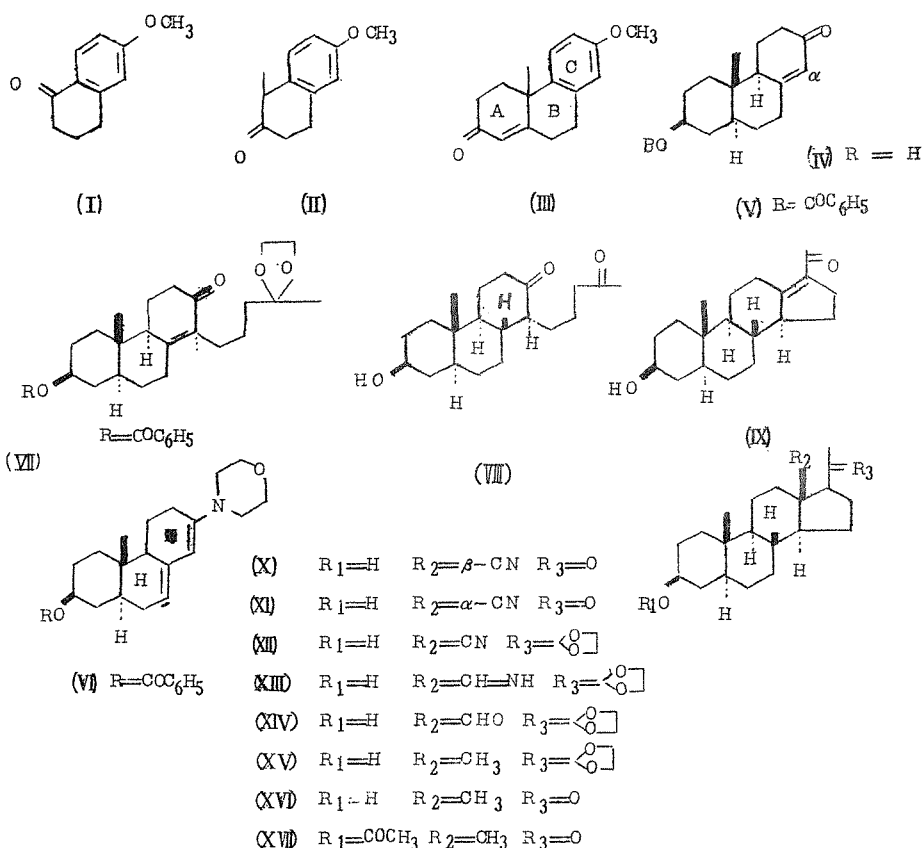
6-メトキシ-1-テトラロン(I)をグリニヤール反応し、脱水して後過酸で酸化すると6-メトキシ-1-メチル-2-テトラロン(II)が得られ、更に此をアルコラート存在下ビニルメチルケトンと縮合させると好収率でステロイドのA/B/C環系骨格に対応するヒドロフェナントレン誘導体(III)を与えた。(I $\rightarrow$ III 40%収率)(III)はリチウム、液安、アルコールによるBirch還元ついで酸処理により一挙にA/Bトランス系の共役ケトン(IV)を与えベンゾイル化で(V)に誘導された。(III $\rightarrow$ V 66%収率)

(V)を利用してD環系を形成するために共役ケトン系の $\alpha$ 位に相応する炭素数のハロゲン化アルキルを縮合する合成手段を考究した。

まずモノアルキル化を期待しエナミン(VI)と5-ブロム-2-ペンタノン2-エチレンケタール(BPE)の反応を試みたが、ハロゲン化アルキルの不活性の故にすべて失敗に終つた。しかし永田らがエストロン系化合物の合成に用いた方法にならい(V)を水素化ナトリウムを縮合剤として無水キシレン中BPEと加熱する条件で行なつたところ目的の縮合体(VII)を好収率で得た。

(VII)をアルカリ加水分解しリチウム、液安、塩化アンモニウムでBirch還元し次いで酸処理に付すと一挙にジケトン体(VIII)を与えた。

(VIII)は通常の条件での酸、アルカリ縮合反応では期待せる閉環体を与えず成績体の多くは樹脂化し複雑な物質を生じた。しかし種々検討の結果水で充分に稀釈した状態で極めて低濃度の苛性アルカリを用いて行なう反応条件がもつとも好適であることを見出した。すなわち(VIII)を水性アルコー



ル溶液中苛性ソーダ水溶液の少量と 85 ~ 90°C に加温，攪拌する条件で反応を行ない目的とする 18-ノルプレグナン系化合物 (IX) を得た。(V → IX 52% 収率)

(IX) が天然ステロイド型の環骨格配位トランス-アンチトランス-アンチ構造をもつことは最終的に証明された。

なお，赤外，ラマンスペクトルの研究結果 (IX) の共役ケトン系は結晶状態ではシス型，溶液中ではシス型とトランス型の両構造をとつてることが明らかとされた。

(IX) は液体青酸とトリエチルアルミニウムの作用で容易に核間位シアン化が進行し極めて好収率に 13β-シアノ体 (X) と 13α-シアノ体 (XI) を与えたがそれらの生成比は 13 : 1 で前者の生成が一方的に優先していることを示した。

ここに導入されたシアノ基の配位も最終ステロイドへの誘導により必然的に確証された。

(X) をケタール化して得た (XII) の水素化アルミニウムリチウムによる還元は C<sub>20</sub> 位ケタール基の立体障害によつてかなり抵抗を示し，その成績体は好都合に殆んどがイミノ体 (XIII) を与えた。(XIII) を酢酸-酢酸ソーダの緩衝溶液を用い加水分解しアルデヒド体 (XIV) とし常法により Huang-Minlon 還元し，次いで脱ケタール化すると (XV) を経て目標のプレグナン系ステロイド (XVI) を得た。(IX → XVI

本合成法は反応工程数少なく総ての階程において概して収率よくまた反応が立体選択的乃至は特異的に進行し不要な異性体の生成が殆んど問題とならない。従つて反応の後処理も簡単に全合成過程を通じ実際には(III), (V), (IX)の三つの中間体を分離精製するのみで達成される利点を有する。

アドレノコルチコイドを目標にこゝではA/Bシス系の $\Delta^9$ —ステロイドの全合成法を考究したが中でも9.11—二重結合の導入を主眼とした。



またプレグナン骨格の合成は本質的には永田らの全合成法に沿ったがなお問題のD環の減成には幾分改良を加えた。

6-メトキシ-2-テトラロンから二段階で容易に得られるヒドロクリセン系化合物(I)をパラジウム・炭素またはランゲニツケルで接触還元するとA/Bシス系のジヒドロ体(II) (82%収率)乃至はテトラヒドロ体(III), (IV)が夫々得られた。(III)はまた(II)の水素化三級ブトキシアルミニウムリチウムの立体選択的な還元によつても好収率(85%収率)で得られた。

(III)は液安、リチウム、アルコールでBirch還元し、次いで酸処理すると天然型のシン-アンチ-トランス-アンチ構造の共役ケトン体(V) (37%収率)を与えたが(II)および(IV)の同様の還元では(V)とは異なるC<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>14</sub>位に関する種々の立体異性体を生じた。此等の立体配位は(V)に誘導されて化学的にも亦核磁気共鳴スペクトルからも決定された。

9.11-二重結合の導入は、19-ノルテストステロンに就いてのモデル実験からの知見により以下述べる方法で成功した。

共役ケトン(V)をイソプロペニルアセタートの作用でジエノールアセート(VI)とし更にブロム化、脱臭化水素により共役ジエノン(VII) (34%収率)に導きこれにオルトギ酸エチルとアルコールを作用せしめ、トリエノールエーテル(VIII)として先端の二重結合をC<sub>9</sub>~C<sub>11</sub>位に導入した。(VIII)は緩和な酸加水分解によりモノエノン(IX)を与え此に直ちに核間位シアン化を適用すると一挙に目的の $\Delta^9(11)$ -13 $\beta$ -シアノ体(X) (55%収率)を得た。

(X)をケタール化し(XI)とし次いで水素化アルミニウムリチウム還元、アルカリ加水分解して生ずるアルデヒド体(XII)を常法によりHuang-Minlon還元、脱ケタール化すると(XIV)を経て13 $\beta$ -メチル体(XV) (61%収率)を得た。

(XV)にグリニヤール反応し得られるメチルカルビノール(XVI) (76%収率)は三塩化リン-ピリジンで脱水すると(XVII)と(XVIII)のオレフィン混合物を与えたがガスクロマトグラフィーの結果その生成比は2.3:1を示した。

この混合オレフィンにP-トルエンスルホン酸等の酸触媒により相互間に平衡的に異性化が起こり、異性化後の生成物のガスクロマトグラフィーは(XVII)と(XVIII)の混合比が1:2.2に逆転することを示した。この事実は上記オレフィン混合物を四酸化オスミウムで酸化し夫々に対応する四種のシス-ジオール類(XX) (XXI) (XXII) (XXIII) (合計60%収率)をクロマトグラフィーで分離定量した結果ともよく一致した。

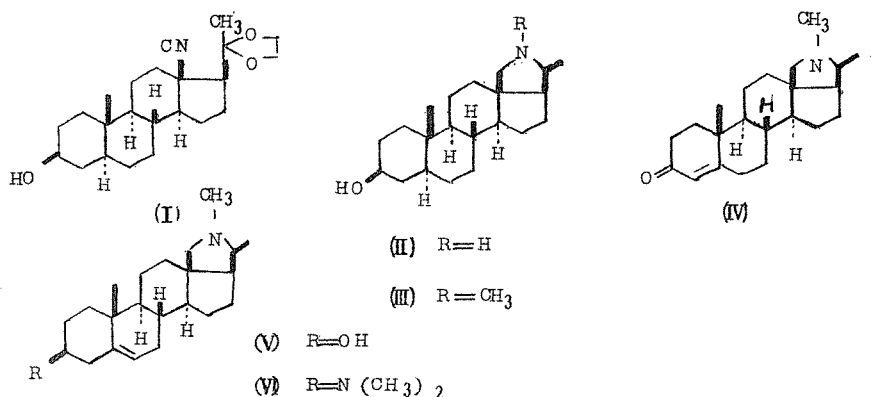
ここに得られた四種ジオールを各々過ヨウ素酸で酸化開裂しトリエチルアミン-酢酸で再び閉環縮合すると(XXIX), (XX)からは16-アセチル- $\Delta^9(11)$ , 16-5 $\beta$ -アンドロスタジエン-3 $\alpha$ -オール-3-アセート(XXIII) (50%収率)を、(XXI) (XXII)からは目的の標記ステロイド(XXIV) (23%収率)が得られた。ここにえた(XXIV)はNogirageninから誘導された天然体と赤外スペクトルで完全に同定された。

#### [第四章] dl-ラチフォリンおよびdl-コネシンの合成

[第二章]で得られた13 $\beta$ -シアノ-18-ノルプレグナン誘導体(I)が標記のコナン系アルカロイド合成の有用な中間体となることに注目しこの方面の合成研究を進めた。コネシンの全合成は最近Johnson (1962) とStork (1962)によつてはじめて達成されたが当時から多くの関心をもたれていた。一方ラチフォリンは既知ではあつたが近年になつてはじめてM. M. Janot (1962)により天然から取り出された。

上記アルカロイドに共通せるコナン骨格を合成する手段として13 $\beta$ -シアノ基をアミン型に還元

しC<sub>20</sub>位と脱水閉環にてE環に対応するピロリジン環を形成することを企図したが、著者はこの際の合成過程を一段階で達成し得る有用な方法を見出した。



(I)のシアノ基を水素化アルミニウムリチウムによりアミノ基へ完全還元するには〔第二章〕の知見から更に苛酷な条件の必要が予想されたが、事実テトラヒドロフラン中での還元では何れの条件でも多くはイミノ体で反応が終止した。

そこでテトラヒドロフラン—ジグリーム(1:2)混溶媒中大過剰の試薬を用いて95~100℃の高温度で還元を行なった結果ケタール基を消失せる塩基性物質を主生成体として得たが、これが分析結果その他から既にE環を閉環した目的とするデスメチルコナン誘導体(II)であることが明らかとなった。また上記還元で同時にN—メチル体すなわちジヒドロラチフォリン(III)も少量生成することを確認した。(II)はあらためてギ酸とホルマリンによるN—メチル化で(III)を与えたが、この結果(I)より(III)を一階段で而も好収率で得ることに成功した。(I→III 59%収率)

上記の還元機構として著者はシアノ基とケタール基との近接効果を要因としアミドアニオンのC<sub>20</sub>位へのトランスアニユラー的関与によるケタール基の脱離を伴う環化縮合と解釈している。

(II)および(III)の20—メチル基が天然型のβ—配位をもつことは(III)の天然体との赤外スペクトルの同定からも証明された。

最終のA環変成は既知の方法に従った。(III)をクロム酸酸化し更にDjerassiらの方法でブロム化、脱臭化水素、ヨ—素置換ついで脱ヨ—素化を経て△4—コネン—3—オン(IV)を得た。(III→IV 18%収率)

此はJohnsonらの得たと同一化合物であり、著者の場合にはその構造は△5—コネン—3—β—オールすなわちラチフォリン(V)への誘導で実証された。

Gallagherらの方法によつて(IV)を3,5—ジエノールアセタートとして水素化ホウ素ナトリウムで還元すると目的の(V)を得た。(IV→V 25%収率)

(V)はその天然体と赤外スペクトルにより完全に同定された。

一方(IV)よりコネシン(VI)への誘導は既にJohnsonにより達成されていたので著者は(IV)の合成をもつてコネシンの全合成を構成させるにとどめた。

## 〔第五章〕 結 論

〔第二章〕に述べた全合成法は従来の方法と比べ収率及び立体選択性の点ですぐれ極めて欠陥の少ない合成法の一つと考えられ、経済的製法に近づいたと云える。然しこの方法による種々の有用ステロイドへの誘導合成が究極的には実現されていない現在では工業化への期待は寧ろ今後の研究にまつたれる。

〔第三章〕の全合成法はD環系の組立に関し永田らの方法に改善を加えたが大量生産的な見地からみてなお収率の点で問題がある。然しあらたに重要な意味をもつ9.11-二重結合を導入する一つの方法を見出したことは成果の一つと考えられる。

〔第四章〕のステロイドアルコールの全合成における一応の成功も今後実際にかゝる関連化合物の薬理作用面の研究の発達と共に要求される合成面の開発に一つの布石の役割を果すことになることは想像にかたくない。



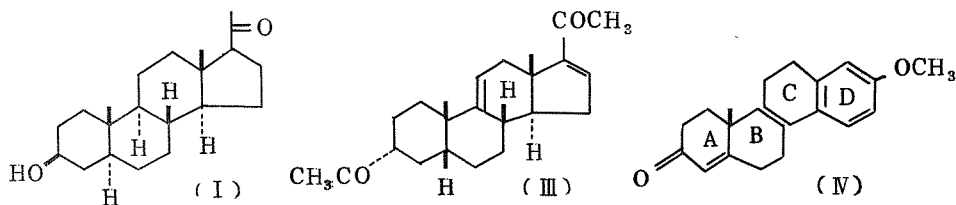
## 論 文 審 査 要 旨

寺沢唯夫提出の学位申請論文は、プレグナン誘導体および関連アルカロイドの全合成に関する研究で全五章よりなっている。

第一章においては、著者がこの研究を着手するにいたった動機およびこの研究結果の概略を述べている。

WoodwardおよびRobinson が初めて、ステロイドに関する全合成研究に成功して以来数多くの研究がなされているが、また我国では永田らの報告が見られる。しかしながら従来の方法は全階程を通じて収率が悪くて、また立体選択性の点でなお改善の余地をもつことにかんがみ、著者はこれらの点を批判検討し、さらに欠陥の少いよりすぐれた全合成法を確立し、二つの異なるプレグナン系ステロイドの新しい合成に成功すると共に、コナン系ステロイドアルカロイドの全合成も併せて完成するに至った。

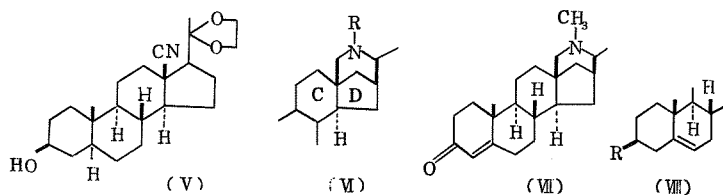
第二章はdl-5 $\alpha$ -プレグナン-3 $\beta$ -オール-20-オン(I)の合成についてのべている。すなわち6-メトキシ-1-テトラロン(II)より出発してグリニャール反応、Robinson-Mannich 合成法、Birch還元法、永田および著者等が独自に開発した核間シアン化法等を巧みに適用し、約15段階の階程によつて、(II)より出発して6.4%の収率で、目的であるdl-5 $\alpha$ -プレグナン-3 $\beta$ -オール-20-オン(I)の合成に成功することが出来た。



本法の特徴は各段階とも、比較的収率よく立体選択的に進行し、不要な異性体の生成がほとんどないことである。

第三章はdl- $\Delta^9$ (<sup>41</sup>), 16 $\beta$ -プレグナジエン-3 $\alpha$ -オール-20-オン-3-アセタート(III)の合成についてのべている。すなわちヒドロクリセン系化合物(IV)を出発原料とし、Pd-C またはラネーニッケル上での接触還元、Birch還元、臭素化-脱臭素化、四酸化オスミウムによるシス-ジオール形成等の操作を巧みにおりこみ合成することが出来た。

第四章においては、dl-ラチホリンおよびdl-コネシンの合成についてのべている。すなわち第二章で得た13 $\beta$ -シアノ-18-ノルプレグナン誘導体(V)を過激な条件で水素化アルミニウムリチウムで還元し、デスメチルコナン誘導体(V<sub>1</sub>=R=H)とジヒドロラチホリン(V<sub>1</sub>=R=CH<sub>3</sub>)を得た。



ついでⅥ<sub>b</sub>をクロム酸酸化、臭素化－脱臭素化反応を経て、 $\Delta^4$ －コネン－3－オン(Ⅷ)をへて、さらに還元して目的のラチホリン(Ⅷ<sub>a</sub>: R=OH)の合成に成功した。他方コネシン(Ⅷ<sub>b</sub>:  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ >\text{N}- \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ )の合成はすでにⅧからなされているのでⅧの合成によつてコネシンの全合成がなされたことになる。

第五章は従来の方法との比較を行ないこの著者の方法の優れた点について述べている。以上の研究に於て著者は段階が長く、しかも多くの困難があるにもかかわらず、優れた実験技術と着想によつて着実に成果をあげ、天然物合成化学に新知見を加えたものと思われる。

なお化学専攻の教官多数の列席の下に本人に学位申請論文の内容に関し約30分説明を行なわしめ、そのあと内容を中心として出席教官から約30分間にわたつて質問に答えさせた。以上を総合して審査員一同は、寺沢唯夫提出の論文は理学博士の学位論文として合格と認める。